

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1920

N° 36

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

LE D^r LADISLAS KOPACZEWSKI

Docteur ès sciences attaché à l'Institut Pasteur

L'ANAPHYLAXIE

ET LA

TOXICITÉ PAR CONTACT

Président: M. F. WIDAL, Professeur.

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS

1920.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1920

N° 366

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

LE D^r LADISLAS KOPACZEWSKI

Docteur ès sciences attaché à l'Institut Pasteur

L'ANAPHYLAXIE

ET LA

TOXICITÉ PAR CONTACT



Président : M. F. WIDAL, Professeur.

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.	M. ROGER.
Professeurs.	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	BROCA ANDRÉ.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	BEZANCON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	MARCEL LABBÉ.
Pathologie médicale	VAQUEZ.
Pathologie chirurgicale	GOSSET.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	DUVAL.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	ACHARD.
	WIDAL.
	GILBERT.
	CHAUFFARD.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DUPRÉ.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	P. MARIE.
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET.
	QUÉNU.
	LEJARS.
	HARTMANN.
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	BAR.
	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile	BROCA.
Clinique thérapeutique	A. ROBIN.
Clinique oto-rhino laryngologique	P. SEBILEAU.

Agrégés en Exercice

MM.	MM.	MM.	MM.
ALGLAVE.	GUILLAIN.	LOEPER.	ROUSSY.
BRANCA.	LABBÉ (Henri).	MOCQUOT.	ROUVIÈRE.
CAMUS.	LAIGNEL-LAVASTINE.	MULON.	SCHWARTZ.
CASTAIGNE.	LANGLOIS.	NOBECOURT.	SICARD.
CHAMPY.	LECÈNE.	OKINCZYC.	TANON.
CHEVASSU.	LEMIERRE.	OMBREDANNE.	TERRIEN.
DESMAREST.	LENORMANT.	RATHERY.	TIFFENEAU.
GOUGEROT.	LEQUEUX.	RETTERER.	VILLARET.
GRÉGOIRE.	LEREBoullet.	RIBIERRE.	ZIMMERN.
GUENIOT.	LÉRI.	RICHAUD.	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur

FERDINAND WIDAL

MON MAITRE EN MÉDECINE

en reconnaissance pour ses encouragements.

L'ANAPHYLAXIE

Par M. KOPACZEWSKI

de l'Institut Pasteur.

I. — Aperçu Historique.

Exposer l'état actuel de nos connaissances sur l'anaphylaxie n'est pas une tâche facile; cette question, intéressante dès le début, est devenue peu à peu excessivement importante; il n'est pas exagéré de dire qu'elle occupe à l'heure actuelle la place principale dans la pathologie et dans la biologie, en général. Un nombre considérable des savants la considère comme la clef de voûte de la plupart des manifestations morbides de l'organisme.

Sans nous attarder sur le phénomène d'anaphylaxie proprement dite ⁽¹⁾, nous nous efforcerons d'exposer successivement tous les faits qui ont élargi la conception première de ce curieux phénomène; tous ces faits ont été rattachés à l'anaphylaxie, grâce à la symptomatologie singulièrement analogue, et des lésions anatomo-pathologiques apparemment identiques. De sorte que, chaque fois qu'on se trouvait en présence de ces analogies frappantes, dont ne s'expliquait pas bien le mécanisme, l'anaphylaxie devenait *caput mortum* de ces intoxications ou de ces maladies.

Pour Richet et Portier, en 1902, l'anaphylaxie se résumait en deux termes : spécificité et incubation. Mais déjà, en 1907, Richet ⁽²⁾ constate que « les animaux qui ont reçu des sérums anaphylactisés sont anaphylactisés immédiatement », et que, « si on mélange avec l'antigène le sang d'un animal anaphylactisé, on a un liquide extrêmement toxique et qui provoque des accidents immédiats. » Il donne à ce phénomène le nom d'*anaphylaxie in vitro*. En 1910, Friedberger ⁽³⁾ provoque la mort foudroyante des animaux par une injection intraveineuse de leur propre sérum, mis au contact préalable avec une suspension des microbes tués ou vivants, et libéré de cette suspension par une centrifugation prolongée; cette mort étant accompagnée des symptômes et des lésions, caractéristiques pour l'anaphylaxie, Richet déclare qu'il s'agit là d'un phénomène entre lequel et l'anaphylaxie, « existe une étroite relation, presque identité. » Friedberger, hypnotisé par les analogies et par l'anaphylaxie *in vitro* de Richet, désigne la substance qui intoxique l'animal, substance imaginaire, par le nom d'*anaphylatoxine*.

La durée du temps d'incubation dans la production des phénomènes anaphylactiques étant ainsi supprimée, on comprend aisément que cette facilité a attiré des nombreux expérimentateurs à étudier cette question de plus près; cette date marque une véritable éclosion des travaux sur ce phénomène, apportant un matériel énorme des faits excessivement intéressants, mais aussi excessivement enchevêtrés et contradictoires.

Essayons d'en dégager des faits positifs et indiscutables.

Une constatation fort curieuse a été faite en 1880 au laboratoire de Ludwig par son élève Schmidt-Mühlheim⁽¹⁾ et peu de temps après par G. Fano⁽²⁾: une injection intraveineuse d'une solution de peptone amène la mort rapide des animaux d'expériences. Ce mode d'intoxication, accompagné par une incoagulabilité sanguine a été ensuite étudié par C. Delezenne *in vitro*, mais a acquis un intérêt particulier avec la découverte de l'anaphylaxie. Vaughan et de Waele en 1907, Biedl et Kraus⁽⁶⁾ en 1909, attirent l'attention sur l'analogie de deux phénomènes; Hirschfelder⁽⁷⁾ démontre que l'intoxication par la peptone reproduit chez les cobayes le choc anaphylactique typique.

Une autre série des faits a été mise en lumière par Zulzer, Delezenne et autres⁽⁸⁾ concernant la toxicité des substances, différentes et nombreuses, en injection intraveineuse. Il s'agit là des toxines microbiennes, des venins animaux ou végétaux, des extraits d'organes variables qui, dans ces conditions, provoquent l'intoxication aiguë, accompagnée des symptômes analogues, sinon identiques au choc peptonique. Et, dans un autre ordre d'idées, le fait de toxicité primaire des sérums homogènes ou hétérogènes a fini par être rattaché à la question d'anaphylaxie. Déjà en 1666, un rapport fait par la commission du *Royal Philosophical Society* signala des accidents dus à la transfusion du sang. Les travaux de Landois en 1875⁽⁹⁾ sur la toxicité des sérums hétérologues démontrent que cette toxicité est due, soit à leurs propriétés hémolytiques, soit à l'agglutination des globules rouges. Un pas important est fait par les recherches de Camus et Gley⁽¹⁰⁾ qui séparent les propriétés toxiques de ces sérums de leurs propriétés hémolytiques. En 1911, Studzinski⁽¹¹⁾ constate la toxicité du sang défibriné du chien pour les animaux de même espèce, et ce fait très intéressant est corroboré par les expériences de Slatineanu et Ciuca⁽¹²⁾, Mita et Ito et Gley, sur la toxicité des sérums conservés quelque temps. Enfin, en 1915, F. Widai⁽¹³⁾ démontre la toxicité du sang défibriné ou du sérum humain pour l'homme.

Toutefois cette toxicité primaire du sérum homogène ou hétérogène a été mise en corrélation avec les phénomènes anaphylactiques pour la première fois par Doerr⁽¹⁴⁾. Il attire l'attention sur l'analogie frappante

des symptômes et des lésions post-mortelles et en donne l'explication suivante : le sang contient des substances toxiques préformées, dont la toxicité est masquée par des substances empêchantes, normalement présentes dans le sérum; la disparition de ces dernières par action absorbante qui rompe l'équilibre colloïdal du sérum, permet l'intoxication de se produire.

En dehors de ces catégories des faits, bien établis et indiscutables : choc peptonique, toxicité des extraits d'organes et la toxicité primaire du sérum, il existe une série des intoxications qui semble également être liée aux phénomènes anaphylactiques, tout au moins indirectement : c'est la toxicité du sérum des poissons, des serpents, etc.

On savait par les recherches de Calmette, Phisalix et Bertrand ⁽¹⁵⁾, que le sang des serpents est toxique pour les animaux d'expériences en injection intraveineuse. Mosso ⁽¹⁶⁾ a démontré la toxicité du sérum d'anguille, Gley et Camus ⁽¹⁷⁾ celle des poissons non venimeux, et nous avons ⁽¹⁸⁾ tout récemment étudié celle de la murène. La toxicité du sérum normal de la murène, toxicité foudroyante à la dose de 0,05 c. c., présente une similitude des symptômes et de l'autopsie qui l'accompagnent avec des lésions anaphylactiques; nous avons, dès le début de nos recherches, signalé cette ressemblance. Ce phénomène d'intoxication présente du reste d'autres analogies tout au moins singulières qui le rapproche à l'anaphylaxie.

Si, en résumé, on rapproche toutes ces catégories des faits avec les chocs, provoqués par l'injection première et intraveineuse des substances médicamenteuses diverses; telles les collobiases, arsenobenzènes ou même des substances cristallisées à l'isotonie, constatés par un nombre considérable de cliniciens, on peut logiquement dire que, l'introduction dans la circulation de n'importe quelle substance étrangère à ce milieu provoque un choc qui se traduit toujours par une symptomatologie essentiellement identique et par des lésions anatomo-pathologiques analogues; la différence ou la prédominance des symptômes doit être considérée comme l'apanage exclusif des différences individuelles des organismes vivants.

Nous voyons ainsi quelle place importante dans la toxicologie occupent les phénomènes précités, et combien se trouve élargie la conception première de l'anaphylaxie.

Et encore dans l'exposé que nous nous sommes efforcés de tracer, il y a des lacunes, — des lacunes volontairement commises. On sait qu'un nombre des maladies a été englobé par les phénomènes anaphylactiques; pour Vidal, asthme et l'hémoglobinurie paroxystique *a frigore* sont l'expression d'un état anaphylactique; d'autres auteurs, Landouzy, Billard, y rangent toutes les maladies diathésiques; d'autres encore —

l'éclampsie. La maladie sérique, la réaction à la tuberculine, à la luetine sont probablement de nature anaphylactique. Tout ce qu'on appelait jadis intolérance, idiosyncrasie médicamenteuses ou alimentaires, tout cela a trouvé une place accueillante dans l'anaphylaxie. Mais tout cela est encore bien problématique et nous n'avons pas voulu dépasser la ligne de démarcation, nettement tracée pour un savant, l'expérience de laboratoire.

II. — Le mécanisme de la toxicité par contact.

Quel est donc le mécanisme de tous ces chocs? Jusqu'à la découverte de Friedberger une seule théorie plausible expliquait le complexe symptomatique de l'anaphylaxie : c'est la théorie chimique de Richet. Une substance existe dans le sérum, la toxogénine, elle est parfaitement inoffensive, mais en contact avec l'antigène introduit dans l'organisme elle se combine avec lui et forme une substance nouvelle, douée des propriétés toxiques foudroyantes; c'est l'apotoxine.

Ayant constaté l'apparition des propriétés toxiques dans le sérum, traité par les suspensions des microbes vivants ou tués, Friedberger a formulé une théorie nouvelle, fermentative, à laquelle il a donné la formule suivante : lorsqu'on ajoute au sérum une suspension des microbes, on y introduit en même temps des substances protéiques; ces dernières sont attaquées par des ferments normaux du sérum et il en résulte une substance nouvelle, toxique, c'est l'anaphylatoxine. Le même phénomène a lieu dans l'anaphylaxie.

Besredka ⁽¹⁹⁾ a attaqué cette conception fermentative, en soutenant que l'anaphylatoxine de Friedberger est tout simplement la peptotoxine produit de digestion des substances albuminoïdes, et non une substance nouvelle; en outre, il s'élevait contre l'identification de l'intoxication par l'anaphylatoxine avec les phénomènes d'anaphylaxie. Mais la supposition de Besredka, tout au moins en ce qui concerne l'identité d'anaphylatoxine et de la peptotoxine a été infirmée par la production des phénomènes toxiques avec le sérum traité préalablement par une suspension des trypanosomes. La théorie de Friedberger a trouvé un nombre grandissant d'adhérents. L'essor des travaux sur l'anaphylaxie qui en résulta, favorisé aussi par la technique apparemment simplifiée, a apporté bientôt des faits très curieux et qui ont provoqué des doutes sur le bien-fondé de cette hypothèse.

A la suite de production de la toxicité sérique par contact du sérum normal avec une suspension de kaolin, Ritz et Sachs ⁽²⁰⁾ ont formulé une théorie physique du mécanisme de cette toxicité. On connaissait les propriétés absorbantes du kaolin et il était simple de supposer qu'une

absorption des substances du sérum a eu lieu; c'est ce qu'ont fait ces auteurs, sans entrer dans les détails de ce changement. Doerr a émis ensuite l'hypothèse, basée sur l'absorption d'une substance protectrice qui masquerait la toxicité préexistante du sérum normal. Et, à partir de ce moment commence une discussion scientifique très violente et très vive entre la conception physique et la conception fermentative, une discussion dont il y a peu d'exemples dans l'histoire de la science.

Suivons les étapes de cette lutte.

Friedberger ⁽²¹⁾ démontre tout d'abord qu'une centrifugation prolongée du sérum kaoliné lui enlève toute la toxicité et il tire de cette expérience la conclusion que dans les recherches de Ritz et Sachs, la toxicité a été due aux particules fines du kaolin, restées en suspension dans le sérum, grâce à une centrifugation insuffisante; il en résultait des embolies purement mécaniques et grossières. Les résultats de Friedberger ont été confirmés par Kraus et Kirschbaum ⁽²²⁾, Hirschfeld, et Klinger ⁽²³⁾, et plus récemment par Loewitt ⁽²⁴⁾ et P. Schmidt ⁽²⁵⁾; on peut donc les considérer comme définitifs.

En 1915, Nathan ⁽²⁶⁾ essaye de rendre le sérum toxique par une suspension d'empois d'amidon; il y réussit, mais il déclare que l'amidon employé contenait 0,2 pour 100 d'azote, quantité largement suffisante pour former le « poison » anaphylactique. Peu après, Bordet ⁽²⁷⁾ obtient des sérums extrêmement toxiques, en les traitant par une suspension de gélose à 1 pour 100, et ces belles expériences semblaient fléchir définitivement la balance vers la conception physique du mécanisme de ce mode d'intoxication, formulée par Ritz et Sach, Doerr et dont Bordet se déclarait à son tour le partisan.

Mais la gélose peut contenir de 3 à 11 pour 100 des substances azotées, d'après les travaux de Kœnig; il est donc évident que les expériences de Bordet ont été passibles de la même objection que le travail de Nathan sur l'amidon. Rien ne forçait donc Friedberger et ses adhérents d'abandonner leur théorie et c'est pourquoi il s'exprimait si catégoriquement au Congrès de 1915 à Londres: « La possibilité de la production du poison par une absorption simple doit être niée jusqu'au jour où elle sera démontrée avec des colloïdes non azotés, et, pour le moment, ce n'est pas le cas. »

Il était de toute importance, pour la solution de ce point du problème, de trouver une substance non azotée, capable quand même, tout comme les microbes, la gélose et l'amidon, de produire la toxicité des sérums.

Au cours des recherches sur la coagulation pectique, poursuivies en collaboration avec M. G. Bertrand en 1915, nous avons eu l'idée

d'essayer, si la pectine-gel, mise en contact avec des sérums normaux, n'aurait pas la propriété de faire apparaître la toxicité sérique. Et nous avons constaté que ce corps, débarrassé de toutes les substances azotées par des dissolutions et des précipitations répétées et la dialyse, engendre la toxicité sérique, tout comme les suspensions des microbes ou la gélose. Nous avons donné tous les détails de sa préparation et nous avons souligné que la réaction de Lassaigue ne décelait aucune trace d'azote ⁽²⁸⁾.

Ainsi le desideratum de Friedberger a été réalisé pour la première fois et la conception physique de ce mode d'intoxication singulièrement renforcée; la théorie fermentative devrait être, semble-t-il, définitivement enterrée.

L'importance de nos conclusions n'a pas échappé aux chercheurs, postérieurement à leur publication, et Novy et De Kruif soulignent dans leur travail très documenté que « Friedberger's objection was finally set aside by Kopaczewski and Mutermilch. »

Peu après, Bordet ⁽²⁹⁾ obtient par un traitement spécial de la gélose, la parabase, qui, quoique sans azote, produit les phénomènes habituels d'intoxication. Nathan ⁽³⁰⁾ provoque le choc anaphylatoxique avec une suspension d'inuline; et, tout récemment P. Schmidt ⁽³¹⁾ observe l'intoxication avec un amidon, débarrassé absolument de ses substances azotées. Ainsi l'inutilité de l'azote dans la production de la toxicité sérique, démontrée par nous pour la première fois, peut être considérée comme définitive.

A tous ces travaux, Friedberger ⁽³²⁾ répond dans un long travail paru en 1917 ⁽³³⁾. Il ne cite aucun des travaux, parus dans les pays alliés, ni le travail de Novy et De Kruif, ni les recherches de Bordet, ni les nôtres, mais attaque les résultats de P. Schmidt et de Nathan. En répétant les mêmes expériences que ces auteurs, avec l'amidon de la même provenance et exactement dans les mêmes conditions (sauf sur un point le plus important, comme nous le verrons tout à l'heure) il déclare que la centrifugation n'a pas été suffisamment prolongée et que les accidents observés ont été manifestement dus à des embolies purement mécaniques, provoquées par les grains d'amidon restés en suspension, tout comme avec le kaolin. Il souligne surtout qu'avec la silice à l'état de gel, de consistance apparemment analogue à celle de la gélose ou l'amidon, on n'obtient jamais (ou d'une façon irrégulière plutôt) le choc toxique. C'est pourquoi il déclare une fois de plus que la conception physique est sans base expérimentale et rien ne force à abandonner la théorie fermentative. Soulignons néanmoins, pour mémoire, qu'en 1914, Friedberger ⁽³⁴⁾, tout en combattant la possibilité d'explication purement mécanique d'intoxication anaphylatoxique, commençait à

admettre l'éventualité d'une absorption des substances, absolument nécessaires à la vie cellulaire; mais dans le travail précité revient de nouveau à sa conception fermentative première ⁽⁵⁴⁾.

Les objections de Friedberger sur la centrifugation insuffisante sont ridicules quand on songe que : 1° ce n'est point avec toutes les substances à l'état de gel que la toxicité peut se produire, quoique on opère exactement dans les mêmes conditions: ainsi l'amidon et la silice seulement dans des conditions bien déterminées peuvent produire le choc toxique: tandis qu'avec d'autres gels minéraux, tels le phosphate tricalcique, arséniate de fer, hydrate de fer, hydrate d'aluminium, le choc ne s'observe jamais.

2° On peut se demander pourquoi des doses déterminées, ainsi que cela résulte des expériences de Friedberger lui-même, soient nécessaires pour provoquer la mort par embolie, lors d'une injection première intraveineuse, et surtout, pourquoi ces doses doivent être de beaucoup supérieures à celles qui peuvent éventuellement rester en suspension après la centrifugation normale.

Il faut donc conclure que, si Friedberger n'a pas pu obtenir les mêmes résultats, tout en se plaçant dans les mêmes conditions que Schmidt ou Nathan, la cause en est toute différente et nous reviendrons là-dessus plus loin.

Donc, non seulement expérimentalement mais aussi logiquement, la théorie de Friedberger doit être considérée comme fausse.

Cependant, à l'appui de la théorie physique, aucun fait nouveau n'a été invoqué. C'est dans ces conditions que nous avons entrepris des recherches en 1914 qui ont permis de constater ⁽⁵⁵⁾ que :

1° le temps de contact, nécessaire pour produire la toxicité du sérum pouvait être sensiblement réduit; qu'il suffit, en effet, de mélanger le sérum avec une suspension des microbes ou de gélose, agiter et centrifuger tout de suite pour provoquer la mort rapide de l'animal;

2° que la température, à laquelle toutes ces opérations ont été effectuées, n'a aucune espèce d'importance et qu'on peut bien opérer au voisinage de 0°C, sans affaiblir la toxicité produite, et que :

3° la dialyse n'empêche pas complètement la production de cette toxicité.

Tous ces résultats ont été confirmés par les recherches de Novy et De Kruif en 1916 ⁽¹⁾.

Et il nous semble que parler dans ces conditions d'une réaction fermentative n'est point possible.

En poursuivant nos recherches, nous avons fait une constatation vraiment intéressante : la production des agglomérations micellaires dans

les sérums rendus toxiques. Nous avons signalé le fait en 1914 et nous avons ensuite cinématographié les préparations, grâce à l'obligeance de M. Commandon. Pour vérifier si ces agglomérations micellaires soient vraiment caractéristiques pour la toxicité sérique, nous avons repris ces recherches, en 1917, avec M. Bem⁽⁵⁵⁾. De ces observations ultramicroscopiques sur la structure du sérum dans des conditions différentes de toxicité il est permis de tirer quelques conclusions intéressantes. Tout d'abord, le sérum des animaux d'expériences, rendu toxique par le contact avec des gels ou des suspensions colloïdales, subit de ce fait une agglomération micellaire qui se traduit par un rassemblement des micelles séparées et animées d'un mouvement vif, en amas inertes. Ces agglomérations micellaires sont toutes différentes des amas à structure granuleuse du sérum chauffé à 56°C ou de traînées nébuleuses à structure des filaments du sérum agité. L'agglomération micellaire s'observe uniquement dans les sérums, rendus toxiques par un contact avec des gels ou des suspensions, capables d'engendrer cette toxicité. Il semble bien qu'on soit en présence d'un phénomène caractérisant nettement la toxicité sérique; l'agglomération micellaire manque, en effet, chaque fois, quand le sérum, malgré le contact avec des substances appropriées, n'a pas provoqué des accidents notables.

L'ensemble de ces faits constituait déjà une indication formelle en faveur d'une floculation micellaire. Nous avons cherché à corroborer le rôle de cette agglomération micellaire par les études des changements physiques, survenant dans le sérum normal par le contact avec les colloïdes divers.

Nous avons constaté, en premier lieu, que la tension superficielle du sérum toxique est plus forte que la normale; qu'en second lieu, elle est abaissée dans le sérum d'animal, ayant succombé au choc toxique; et que, finalement, la charge électrique de cette portion des colloïdes du sérum, qu'on désigne sous le nom de « globulines », est intervertie dans le sérum rendu toxique : les globulines pour la plus grande partie deviennent électro-positives⁽⁵⁶⁾.

Ces résultats ont été trop encourageants pour ne pas tenter de supprimer le choc toxique par le jeu des facteurs antifloculants⁽⁵⁷⁾, surtout après avoir rendu inoffensif par le même procédé le sérum si toxique de la murène. Ainsi, en 1918, en diminuant la tension superficielle, ou en augmentant la viscosité du sérum normal, avant de le traiter par les substances à l'état de gel, nous avons supprimé le choc toxique.

Toutes ces recherches nous ont conduit à formuler une théorie physique de ce phénomène, théorie toute différente des hypothèses spéculatives, émises antérieurement.

Comment, en effet, les partisans de la conception physique expliquaient le mécanisme de l'anaphylaxie?

Nous connaissons la conception primitive de Ritz et Sachs, Doerr, Achard, etc., à laquelle Bordet⁽³⁸⁾ a donné tout récemment la formule suivante : « anaphylatoxine pourrait bien dériver non point de l'antigène, mais du sérum lui-même.... On pourrait concevoir, en effet, qu'en raison de ses propriétés d'adsorption, le complexe anticorps-antigène s'empare d'un constituant du sérum, et que l'altération ainsi provoquée de la composition de ce liquide a pour effet de le rendre toxique ».

A côté de cette théorie d'adsorption des substances protectrices ou autres, existe une théorie physique d'une rupture d'équilibre colloïdal avec la libération de substances toxiques, et, pour certains auteurs, cette substance est la thrombase [Nolf, Pesci⁽³⁹⁾].

Besredka a formulé en termes généraux une hypothèse physique « de précipitation et d'absorption qui régissent les rapports de colloïdes entre eux », et auxquels se réduisent les phénomènes d'anaphylaxie. Widal⁽⁴⁰⁾ supposait également qu'« un brusque changement apporté dans l'équilibre physique des humeurs produise immédiatement des désordres incompatibles avec un fonctionnement régulier des cellules vivantes » et englobait dans l'anaphylaxie tous les phénomènes des chocs, observés en clinique, anaphylaxie comprise.

Toutes ces théories physiques, remarquons-le en passant, ont un trait commun : l'existence d'une substance, qui, elle, détermine des actions ou des réactions physiques. Sans parler de la théorie d'adsorption de Bordet — ou une substance protectrice devrait être adsorbée, et dont la disparition dans le sérum toxique n'a jamais été constaté; sans parler de la théorie de la formation des substances nouvelles — toxiques — qui n'ont jamais été isolées; même l'hypothèse de Besredka, conforme aux idées modernes sur l'état colloïdal de la matière dans ces termes généraux, apparaît singulièrement incompréhensible lorsque cet auteur parle de « l'antigène nouvellement arrivé » et de « sensibilisine déjà préformée ». « Leur affinité, dit-il, a pour effet de provoquer une réaction intense. Soit que cette réaction rompe l'équilibre de certaines cellules nerveuses au niveau desquelles a lieu la combinaison, soit que celle-ci s'accompagne de dégagement ou d'adsorption d'énergie calorifique ou autre, nous assistons à une série de phénomènes, toujours les mêmes, qui constituent le choc anaphylatoxique ». Ainsi de toutes les théories physiques, seul Widal et ses collaborateurs ont su énoncer une théorie, basée sur un matériel d'observations cliniques, conforme dans ses termes et dans son esprit à la conception moderne des réactions colloïdales, et de laquelle le ballaste des substances hypothétiques a

été banni. Mais à l'appui de toutes ces conceptions aucun fait expérimental n'a pas été cité, on devrait les considérer uniquement comme des hypothèses spéculatives de travail.

Pour se faire une idée exacte de l'anaphylaxie, récapitulons les faits constatés par nous :

La présence des agglomérations micellaires dans les sérums toxiques a orienté nos recherches vers une hypothèse purement physique du choc « anaphylatoxique », savoir : l'introduction de suspensions ou de gels colloïdaux dans le sérum produit une rupture d'équilibre micellaire du sérum qui se traduit par une floculation colloïdale.

Cette hypothèse s'est trouvée singulièrement renforcée par l'abaissement de la tension superficielle du sérum des animaux intoxiqués et par l'inversion de la charge électrique des « globulines » du sérum.

Et finalement, en augmentant la viscosité ou en diminuant la tension superficielle du sérum, avant le traitement par les suspensions microbiennes ou les gels colloïdaux — ces deux facteurs étant des facteurs stabilisants de toutes les solutions colloïdales — nous avons supprimé le choc « anaphylatoxique ».

L'intoxication des animaux serait donc due à la production *in vivo* des agglomérations micellaires qui, par l'obstruction des capillaires, provoquerait l'asphyxie. Ce n'est point une coagulation sanguine, puisque les animaux traités préalablement par l'hirudine, histone, peptone, extrait des muscles d'écrevisses, dont on connaît les propriétés anticoagulantes, succombent quand même au choc toxique.

A l'appui de cette floculation micellaire, on doit invoquer les expériences de Schmidt, confirmées par Friedberger sur la filtration des sérums rendus toxiques : une simple filtration sur bougie de Berkfeld rend le sérum toxique absolument inoffensif. Il est probable que l'agglomération des micelles étant arrêtée par le filtre, ne peut plus constituer des noyaux de floculation, lors une injection *in vivo*.

De cette façon, il nous semble bien logique de ne point invoquer la formation des substances nouvelles et la disparition par adsorption des substances préexistantes, pour expliquer l'apparition des propriétés toxiques : lorsqu'on met en contact deux colloïdes de signes opposés dans un milieu salin approprié, ou bien, lorsqu'on introduit dans une suspension, ou un sol, ou un gel colloïdal, soit des sels, soit toutes autres substances, capables de changer l'équilibre micellaire par la modification soit de la tension superficielle ou de la viscosité, soit de la charge électrique — il serait superflu de croire à la formation des substances nouvelles, d'introduire la façon chimique de penser là, où tout obéi aux lois de la physique, concernant l'état colloïdal. — Une fois l'équilibre rompu, une série de phénomènes que nous connaissons

aujourd'hui de mieux en mieux a lieu : floculation ou dispersion, hydratation ou déshydratation, adsorption, formations des complexes et autres. A l'appui d'une adsorption, aucun fait expérimentalement établi n'a pu être cité; par contre, pour un phénomène de floculation, nous avons une série d'arguments solides :

- 1^o Formation d'agrégaions micellaires;
- 2^o Interversion de la charge électrique des colloïdes labiles du sérum, dit « globulines »;
- 3^o Diminution de la tension superficielle du sérum d'animal intoxiqué, phénomène qui accompagne toujours les floculations colloïdales;
- 4^o Suppression du choc toxique par le jeu des facteurs antifloculants et, finalement, désintoxication du sérum (filtré sur une bougie) par l'élimination des agrégations micellaires, centres des forces, amenant la floculation.

C'est pourquoi nous croyons notre théorie solidement établie et nous la formulerons ainsi :

L'introduction des substances colloïdales déterminées dans le sérum d'un animal normal provoque une rupture d'équilibre colloïdal, qui se traduit par une floculation micellaire; cette floculation, commencée in vitro se poursuit in vivo et par l'obstruction du réseau capillaire provoque l'asphyrie foudroyante avec son cortège habituel de symptômes.

L'existence de ces embolies pulmonaires a été du reste constaté par P. Schmidt, par Cesaris Demel, Behring et autres.

Il nous reste à répondre à la question : quelles sont les forces physiques qui provoquent cette rupture d'équilibre, autrement dit quel est le mécanisme de la toxicité sérique?

Comme point de départ pour les recherches que nous avons entreprises dans ce but, nous ont servi les insuccès, arrivant d'une façon indéterminée dans la production de la toxicité par contact avec la silice-gel. Entrepris en 1914, poursuivis en 1917, en collaboration avec M. Bem, ces travaux ont permis de mettre en évidence l'importance capitale de la charge électrique dans l'apparition de la toxicité du sérum; et, tout récemment, avec Z. Gruzewska, nous en avons fixé les détails.

Après de nombreuses expériences, nous avons constaté que les gels d'alumine, de carbonate de baryum, d'arséniate de fer, de phosphate tricalcique et d'hydrate de fer ne sont jamais capables de faire apparaître la toxicité du sérum.

Les expériences de transport électrique ont constaté que tous les gels précités ont une charge électrique positive.

Nous nous sommes alors demandé si les variations et l'inconstance

des phénomènes toxiques avec la silice ou l'amidon ne résultent pas de variations dans leur composition chimique et, *eo ipso*, de modifications de leur charge électrique. Les recherches que nous avons entreprises dans ce sens ont pleinement confirmé cette supposition.

Voici quelques séries d'expériences faites avec la silice à l'état de gel :

Si l'on précipite une solution de silicate de potasse pure à 10 pour 100, par l'acide chlorhydrique pur, il se produit à un moment donné une gelée blanche, compacte, adhérente: la réaction est acide; si, au lieu de HCl pur, on l'emploie dilué au dixième, on obtient, en présence d'un indicateur tel que le tournesol, une gelée compacte, dont la réaction est alcaline; et si, au lieu de silicate à 10 pour 100, on le dilue au centième, il n'y a pas de formation d'un gel; mais, après la purification par la dialyse prolongée et la concentration au bain-marie, ce sol de la silice se gélifie, et alors il est neutre et ne donne pas de réaction sur le chlore.

Ces trois silices à l'état de gel présentent au point de vue électrophorétique des différences capitales : la première est électropositive; la seconde électronégative; la troisième amphotère. En éprouvant la toxicité du sérum frais de cobaye, mis en contact avec ces trois modifications de la silice-gel, nous avons constaté que seule la silice électronégative est en état de la faire apparaître.

Ainsi l'importance de la charge électrique des gels dans la production de la toxicité est bien établie. De cette façon, il est facile d'expliquer le phénomène d'inversion dans le sérum toxique de la charge électrique des « globulines » et les résultats contradictoires, obtenus par différents auteurs avec des gels, de constance identique en apparence avec la gélose ou la pectine, mais ayant une charge électrique opposée. Ces faits sont en conformité avec les résultats de la charge électrique des bactéries et des suspensions qui sont tous électro-négatifs, si on a soin d'opérer dans un milieu neutre.

Les expériences poussées plus loin ont démontré que non seulement le sens de la charge électrique, mais aussi l'intensité de cette charge joue un rôle considérable dans la production de la toxicité sérique.

Voici quelques expériences, faites en collaboration avec Z. Grzowska.

On prépare la silice à l'état de gel de la façon suivante : A 25 c. c. de silicate de potasse (Poulenc) ayant une réaction alcaline, on ajoute goutte à goutte, en présence de 5 gouttes de tournesol soluble (R. A. L.), et en agitant, 15 c. c. d'HCl à 10 pour 100; il y a une prise en masse et la réaction reste alcaline (5,6 c. c. d'HCl à 10 pour 100 pour 10 c. c. de la silice); on ajoute 25 c. c. d'eau distillée, on broie dans un mortier et on

dialyse le tout pendant 24 heures, en changeant l'eau six fois. Le lendemain la réaction est moins alcaline (1,8 c. c. d'HCl à 10 pour 100 pour 10 c. c. de la silice).

Les essais de transport électrique ont démontré avec une différence de potentiel de 0,4 volt par cm. la présence d'une charge électrique négative; le déplacement dans ces conditions vers le pôle positif a atteint 2 cm. en 24 heures.

Si le même silice-gel est neutralisé au lieu d'être dialysé, il y a le lendemain, malgré la dilution, une nouvelle prise en masse gélatineuse, transparente et tremblotante et la réaction devient en même temps de nouveau alcaline (0,4 c. c. d'HCl à 10 pour 100 pour 10 c. c. de la silice). Les essais de transport ont démontré, dans les mêmes conditions d'expériences que pour la silice précédente, un déplacement de 5 cm. vers le pôle positif; bien mieux, avec une différence de potentiel de 0,2 volt par cm. un déplacement à convexité positive de 2 cm. a été observé. Toutes ces expériences ont été effectuées à la température de 12°C.

Au point de vue de la toxicité, ces deux préparations ont présenté des différences capitales.

On mélange 7,5 c. c. de la silice dialysée avec 5 c. c. du sérum normal de cobaye; après le contact de 1 heure à 37°C et une centrifugation de 10 minutes à 5000 tours à la minute, l'injection intraveineuse du liquide surnageant donne lieu à des phénomènes suivants: paralysie du train postérieur; hémiplégie gauche, faiblesse; abaissement de la température de 5°C. environ au bout de 10 minutes. Tandis qu'avec la silice neutralisée et prise en gelée secondaire et dans les conditions identiques d'expérimentation, on observait régulièrement les convulsions violentes et la mort instantanée. L'importance du signe de la charge électrique et de son intensité ainsi établie, nous avons fixé le rôle insoupçonné, joué dans la production de cette toxicité par la structure des gels.

Ici également, comme point de départ, nous ont servi les expériences nombreuses avec l'amidon. Nathan⁽²⁶⁾, puis, plus récemment, P. Schmidt⁽²⁵⁾ ont constaté la toxicité par contact de sérum avec l'amidon. Mais leurs résultats ont été contredits d'une façon absolument formelle par Friedberger⁽⁵¹⁾. Cet auteur, en soumettant, ainsi que nous l'avons relaté plus haut, les sérums à une centrifugation prolongée et fractionnée, a pu débarrasser le sérum des grains d'amidon, facilement mis en évidence par la coloration iodée, et alors le sérum perdait toutes ses propriétés toxiques. Friedberger était alors convaincu que c'était là le seul point où il ne suivait pas les indications de Nathan ou de Schmidt. En cherchant bien, nous avons constaté un

autre point qui n'a pas été bien précisé dans le travail de Friedberger. D'après ses propres indications, l'amidon employé par lui a servi immédiatement après son refroidissement. D'autre part, il est relaté dans les travaux de Ritz et Sachs⁽⁴¹⁾ et Nathan, que souvent la solution d'amidon restait liquide ou à peine visqueuse même au bout de 14 jours: on sait du reste que l'empois d'amidon rétrograde d'une façon absolument différente et après un temps variable, suivant les conditions du milieu, la température, etc. C'est pourquoi nous avons supposé que les insuccès systématiques de Friedberger ont été dus à la différence dans la structure d'amidon et nous avons entrepris des recherches dans ce sens.

Voici les résultats de ces curieuses expériences :

Étant donné la composition de l'amidon, fixée par Z. Gruzewska, comme résultante de l'union d'amylose et d'amylopectine, nous avons expérimenté ces deux substances, mais aucune d'elles, séparément, n'est pas en état de rendre le sérum toxique. La solution d'amidon pur à 10 pour 100, obtenue par le chauffage d'une demi-heure à 120° C., se présente, après refroidissement, à l'état d'une gelée tremblotante: après un contact avec le sérum de cobaye, cette gelée n'engendrait pas de symptômes caractéristiques; congelée auparavant, soit dans l'eau distillée, soit dans la solution physiologique, et, après la décongélation mise en contact avec le sérum, elle ne provoquait non plus des accidents notables.

Il en était tout autrement lorsque le même gel d'amidon a été congelé avec le sérum de cobaye; après la décongélation et la centrifugation, l'injection du liquide surnageant provoquait alors des convulsions instantanées et la mort caractéristique. Il va sans dire que l'injection du sérum normal, préalablement congelé, n'a amené aucun trouble dans l'état animal, même à la dose doublée.

En présence de ces faits, il était nécessaire de préciser les conditions qui président à l'apparition de la toxicité sérique après la congélation d'amidon ensemble avec le sérum. C'est ainsi qu'en congelant l'amidon-gel avec le liquide de Ringer-Locke et en le mettant en contact, après la décongélation, avec le sérum de cobaye, nous avons constaté l'apparition des phénomènes toxiques foudroyants.

Disons, pour interpréter ces résultats, que le signe de la charge électrique et l'intensité de cette charge étaient identiques dans tous les cas; l'amidon-gel est électronégatif.

En résumé, pour la production de la toxicité par contact du sérum avec l'amidon, trois conditions sont nécessaires: l'amidon doit être à l'état de gel; avoir la charge électronégative prononcée et posséder la structure appropriée.

Il nous reste encore un point à élucider. On sait que l'intoxication des animaux par le sérum mis en contact avec des gels provoque toujours l'incoagulabilité sanguine. D'autre part, toutes nos expériences aboutissent à une conclusion dans le sens d'une floculation colloïdale. N'y a-t-il pas là une contradiction?

Les saisissantes expériences de V. Henri⁽⁴²⁾ sur la coagulation du latex ont démontré que la floculation des grains consiste dans leur rassemblement en amas sans structure, tandis que la coagulation résulte dans la formation des travées des tissus des mailles, emprisonnant le liquide intra-micellaire. Des phénomènes analogues se poursuivent avec d'autres substances : lait, sang, pectine, etc. : le lait se précipite par addition d'acide, se coagule par le labferment. En dehors d'une coagulation le sang peut présenter des précipitations, des floculations colloïdales, puisqu'on les observe avec du sérum. Il suffit pour cela de mélanger non seulement des sérums des espèces différentes, mais des animaux de la même espèce, dont la prise de sang a été effectuée dans des conditions différentes ou soumise à des régimes différents. Et finalement, comme *experimentem crucis*, les expériences des différents auteurs ont démontré qu'on peut produire la toxicité par contact si on injecte préalablement dans le système circulatoire des substances anticoagulantes, telles hirudine, histone, oxalate de sodium, etc. Il est donc évident que la coagulation affecte des substances différentes et à structure donnée, tandis que la floculation s'observe avec tous les sols indifféremment.

De sorte que notre hypothèse, formulée pour la première fois en 1914, se trouve expérimentalement établie.

Le phénomène de choc n'est donc pas une intoxication dans le sens pharmacodynamique; ce n'est pas un processus chimique ou fermentatif, mais uniquement une rupture d'équilibre colloïdal, suivie d'une floculation micellaire, provoquée par l'introduction d'un gel électro-négatif à structure déterminée; cette floculation se traduit par l'obstruction des capillaires et l'asphyxie consécutive. Pas d'adsorption des substances antagonistes ou protectrices, ni formation des substances nouvelles. Phénomène banal — la floculation colloïdale, régie par les lois aujourd'hui connues; résultat banal — la mort par l'asphyxie; mode de suppression banal — le jeu des facteurs antifloculants.

III. L'Anaphylaxie et le choc par contact.

Abordons maintenant la question des relations, d'une part, entre le choc provoqué par l'injection du sérum, modifié par le contact avec des colloïdes dans les conditions que nous avons déterminées plus haut, et

la toxicité des injections intraveineuses premières, soit par des sérums hétérologues ou homologues, mais ayant subi avec le temps ou artificiellement une modification physique, soit par le sérum des poissons ou des serpents, soit par les extraits d'organes ou la peptone, soit, finalement, par des divers colloïdes; et d'autre part, entre tous ces modes d'intoxication et les phénomènes d'anaphylaxie, dont le caractère essentiel est le temps d'incubation.

Le premier groupe offre des analogies surprenantes au point de vue des symptômes et de l'autopsie, mais, en plus, la mort s'ensuit immédiatement. Dans tous ces cas il y a une rupture immédiate d'équilibre colloïdal; et, suivant la cause de cette rupture, elle se traduit soit par une floculation ou une lyse instantanée. Il est facile à comprendre que lorsqu'on introduit dans la circulation des produits comme peptone, certains extraits d'organes, lécithines, savons, etc., une diminution très marquée de la tension superficielle provoque une lyse des éléments cellulaires et une dispersion des micelles colloïdales; par contre, lorsqu'on y introduit des substances telles que la cholestérine, les sels, les gommes ou lorsqu'on diminue la viscosité par l'acide citrique, on favorise l'agglutination des éléments figurés, on facilite l'agglomération des micelles, la floculation colloïdale. Et comme une preuve indirecte en faveur d'une floculation dans certains chocs, il faut considérer le fait de suppression de ces accidents par l'emploi des facteurs antifloculants lytiques : savons, huiles, lécithine, alcalis.

Il en est tout autrement pour le choc anaphylactique, où une période d'incubation est nécessaire pour provoquer cette intoxication rapide, cet ictus anaphylactique de certains auteurs lors de l'injection seconde. Disons-le tout de suite qu'aucune théorie formulée jusqu'à aujourd'hui — physique, chimique ou fermentative — n'a pas tenu suffisamment compte de ce facteur.

On peut se demander, en effet, pourquoi une réaction chimique, physique, fermentative, clastique en tout cas, si rapide dans la production du choc par les injections premières, soit si lente dans les phénomènes anaphylactiques? Et c'est justement pour cela que jusqu'à nouvel ordre, et pour éviter toutes confusions des noms et des faits, nous appellerons tous les phénomènes du choc, produit par l'introduction dans le milieu humoral d'une substance colloïdale étrangère à ce milieu et ne nécessitant aucun temps d'incubation, *le choc par contact*. Ce terme indique clairement qu'il s'agit là d'un phénomène clastique, qui ne saurait être confondu avec l'anaphylaxie.

Examinons maintenant les relations entre l'anaphylaxie et ces différents chocs.

La symptomatologie et les lésions anatomo-pathologiques — identiques dans les deux cas — mises à part, il existe, en plus, plusieurs points communs qui semblent plaider en faveur de l'identité tout au moins du mécanisme, sinon de la cause de ces deux phénomènes.

Et tout d'abord, toutes les substances qui sont capables de donner l'anaphylaxie sont des colloïdes. La question de l'anaphylaxie par la quinine, morphine, antipyrine, iodoforme, émétine, oxycyanure de mercure, etc., est encore à discuter et à confirmer.

Une autre analogie se présente quant aux moyens de suppression du choc anaphylactique et des chocs par contact. C'est ainsi que Friedberger, en 1907, et Richet, en 1919⁽⁴⁵⁾, les ont supprimés, ou tout au moins fortement atténués, par les solutions de chlorure de sodium à fortes doses; Achard⁽⁴⁴⁾, en 1919, par les solutions huileuses de lécitine; nous avons obtenu les mêmes résultats, en collaboration avec A. Vahram, par l'oléate de soude ou toute autre substance diminuant fortement la tension superficielle du sérum⁽⁴⁵⁾.

Quant à la spécificité de la réaction anaphylactique, invoquée par de nombreux auteurs contre son identité avec les chocs par contact et comme pierre de touche d'une anaphylaxie vraie, elle est loin de constituer un dogme, et les recherches récentes tendent à l'abolir.

Déjà Richet disait dans sa monographie que « dans un grand nombre de cas il n'y a manifestement aucune spécificité absolue dans les réactions anaphylactiques » et, plus loin, « dire que la substance préparante et la substance déchainante ne sont pas les mêmes, c'est en vérité nier la spécificité de l'anaphylaxie⁽¹⁾ ». Delanoë, en 1909⁽⁴⁶⁾, affirme la possibilité de provoquer le choc anaphylactique avec une culture de *bacterium coli* sur des cobayes préparés avec de la culture du bacille typhique. Billard⁽⁴⁷⁾, en 1915, détermine des accidents mortels avec le bleu de méthylène et, en 1916, Novy et de Kruif⁽⁴⁾, avec l'eau distillée, sur des cobayes préparés avec le sérum de cheval.

Il n'y a pas de spécificité dans les phénomènes anaphylactiques — de spécificité chimique, bien entendu. Mais il y a une spécificité physique, colloïdale, que les recherches entreprises par nous semblent faire apercevoir. C'est ainsi qu'une série d'expériences nous a permis de constater que parmi les sols capables de produire l'état anaphylactique, seuls les sols électro-positifs en sont capables. Si cette constatation se confirme, on voit tout l'intérêt qu'on peut en tirer pour l'explication du mécanisme de l'anaphylaxie.

Des recherches sur la structure micellaire, ultramicroscopique du sérum dans les phénomènes anaphylactiques, résulte que le sérum de cobaye sensibilisé et le sérum d'un animal ayant succombé au choc anaphylactique ne contient plus de micelles de même grandeur : il

faut l'examiner avec des agrandissements forts pour y déceler des micelles en mouvement : il y a donc une portion de ses colloïdes qui est disparue⁽⁵⁷⁾.

Tout cela plaide en faveur d'identité de mécanisme entre le choc par contact et l'anaphylaxie ; mais le facteur du temps d'incubation trouble le tableau. Ce temps d'incubation pouvait être réduit dans certains cas jusqu'à 6 jours (Lewis) et il est d'autant plus petit, que la quantité de la substance préparante est moindre.

Pourquoi cette incubation est tellement énorme lorsqu'on la compare avec l'anaphylaxie *in vitro* de Richet, où l'injection à un animal neuf du sérum d'un animal sensibilisé le rend à son tour *immédiatement* sensible à l'injection seconde ?

La difficulté d'explication de ce temps d'arrêt persiste, même si on se place au point de vue de la théorie chimique ou fermentative. Parce que, en vérité, on ne peut pas logiquement s'engager dans les voies des nombreux biologistes et expliquer l'anaphylaxie comme destruction d'antigène, formation d'anticorps, incompatibilité d'un excès d'antigène avec un excès d'anticorps, etc. Sur ce point des nouvelles recherches sont nécessaires et, à notre avis, c'est là qu'on doit chercher la clef de voûte du mécanisme de l'anaphylaxie.

Chose curieuse, cette difficulté a échappé à tous les savants ; seuls Besredka et Kraus⁽⁴⁸⁾, contre tous, ont défendu la place à part de l'anaphylaxie parmi les autres phénomènes d'intoxication.

Il nous semble qu'il serait beaucoup plus facile de comprendre les phénomènes anaphylactiques si on admettait qu'ils se passent non dans les humeurs, mais dans les cellules du sang. Alors des facteurs nouveaux viendraient y intervenir : diffusion et osmose, gonflement, modifications de la structure de la membrane semi-perméable, etc.

Il se peut alors que la cellule, sous l'influence de modifications apportées dans son milieu nutritif, soit obligée de s'accommoder à de nouvelles conditions vitales : son contenu subira un changement : son pouvoir sécrétoire deviendra à son tour modifié et le milieu nutritif va subir à contre-coup des modifications dans sa composition chimique et avant tout dans sa composition en tant que complexe colloïdal. Alors une nouvelle injection trouvera un terrain modifié et la rupture d'équilibre, impossible la première fois, s'ensuit.

Faisons une hypothèse : lorsqu'on injecte dans la veine une petite quantité d'un colloïde, dont la charge électrique est électro-positive, l'animal devient comme on dit habituellement, sensibilisé et une nouvelle injection produit alors le choc anaphylactique spécifique et en deux temps. C'est un fait expérimental. Que se passe-t-il ? Supposons que les éléments figurés du sang à la suite de cette injection subissent

la présence d'une charge électrique nouvelle ou exagérée; l'intensité et même le sens de l'osmose électrique pourra être changé, suivant toutes les lois bien étudiées par Perrin et par Girard⁽¹⁹⁾. Mais en dehors de la charge, l'introduction d'une substance étrangère peut avoir l'action sur la structure de la membrane semi-perméable, en augmentant ou en diminuant sa porosité: la diffusion en sera influencée. De toute façon la composition des cellules se modifiera, la sécrétion deviendra changée et, *en ipso*, la composition du liquide inter-cellulaire va subir des modifications. Quel sera le sens de ces modifications?

Nous savons que la cellule vivante lutte contre tous les changements apportés dans son milieu nutritif: dans la maladie bleue l'organisme luttant contre l'asphyxie, augmente sans cesse le nombre de ses globules rouges. Mais il ne manque pas dans la pathologie des réactions paradoxales; et c'est dans ce sens que, probablement, se poursuivent les modifications du milieu humoral à la suite d'injection d'un colloïde positif. De sorte qu'une injection nouvelle, lorsque tout ce cycle des modifications est accompli, se trouve en présence d'un milieu paradoxalement modifié, « sensibilisé » et la floculation s'ensuit. Il va sans dire qu'à côté de ces modifications dans la charge des colloïdes ou des complexes colloïdaux du sérum, d'autres changements peuvent avoir lieu par l'intervention d'autres facteurs: de la tension superficielle de la viscosité, des forces capillaires, etc....

L'anaphylaxie serait donc un phénomène cellulaire, et appelons-le le *choc cellulaire*.

Au contraire, toutes les intoxications par injections premières, même des substances qui sont capables de produire le choc anaphylactique, mais à des doses infiniment plus petites, seraient des réactions inter-humorales, régies uniquement par les lois des floculations colloïdales; elles constitueraient le *choc humoral*. Il serait produit par toutes les substances qui, en raison de la quantité injectée, provoquent un changement dans la stabilité colloïdale soit dans le sens d'une floculation, ou d'une dispersion micellaire.

Alors l'anaphylaxie *in vitro* occupera la place intermédiaire, ainsi que le choc observé lorsque, préalablement, le sérum est mis en contact soit avec une suspension des microbes ou des gels électronégatifs. Mais nous savons que les gels colloïdaux possèdent une structure, par conséquent, ont des analogies avec les membranes. Et alors, en dehors des modifications directes du milieu, le contact avec des gels, les phénomènes qui s'y accomplissent remplacent dans les phénomènes anaphylactiques le contact avec les éléments figurés du sang: le milieu en sort modifié et le choc s'ensuit, ce sera le *choc humoro-cellulaire*. Il

serait produit uniquement par les colloïdes à l'état de gel ou par les suspensions des cellules dont la charge est négative.

Dans tous ces chocs par contact le mécanisme serait identique et les différences résulteraient uniquement de la prépondérance de certaines forces physiques en jeu.

Mais, soulignons-le, ceci n'est qu'une pure et simple hypothèse de travail et d'orientation; l'avenir seul, grâce à des recherches systématiques conduites dans ce sens, peut affirmer sa valeur. Mais si cette hypothèse se vérifie un jour, il est facile d'entrevoir toute l'importance théorique et tout l'intérêt pratique qui en résultera pour la pathologie et la thérapeutique humaines.

IV. Conclusions.

I. Les recherches expérimentales, commencées en 1915, ont permis, tout d'abord, de provoquer le choc toxique par contact du sérum avec une substance non azotée, la pectine.

De cette façon, la théorie de Friedberger sur la nécessité de l'azote dans la production de la toxicité sérique a été reconnue fausse et, en même temps, toute la théorie fermentative.

Cette constatation a été ensuite corroborée par les recherches de Bordet, avec la pararabine et les travaux de Schmidt avec l'amidon, toutes les deux substances étant débarrassées d'azote.

II. Une série de recherches ultérieures, en 1914, a apporté des faits nouveaux contre la conception fermentative du choc anaphylatoxique, notamment :

1° Le temps de contact nécessaire pour faire apparaître cette toxicité peut être réduit à un strict minimum, demandé par le mélange et la centrifugation;

2° La température à laquelle ce contact a lieu est sans importance et on peut opérer au voisinage de 0°C;

3° La dialyse n'a qu'une influence secondaire sur la production de la toxicité sérique.

Toutes ces recherches ont été confirmées par les remarquables travaux de Novy et de Kruif, en 1916.

III. Les observations ultramicroscopiques ont permis de constater que le sérum rendu toxique change sa structure micellaire, les micelles s'agglomèrent par plusieurs et perdent leur mouvement; cette agglomération apparaît uniquement dans les sérums toxiques et ne se produit point lorsqu'on empêche la toxicité de se produire par le jeu des facteurs antifloculants. Il s'agit là d'un phénomène spécifique.

IV. L'ensemble de ces résultats, constituant une indication formelle en faveur d'une floculation micellaire comme cause des phénomènes

morbides, les recherches entreprises dans ce sens ont, en effet, permis d'aboutir à la suppression du choc anaphylatoxique par le jeu des forces antiflocculantes, soit en diminuant la tension superficielle ou en augmentant la viscosité, avant de mettre le sérum normal en contact avec des substances colloïdales ou des suspensions microbiennes.

V. En étudiant les propriétés physiques des substances colloïdales, capables de produire la toxicité sérique, on a constaté que seuls y figurent les colloïdes à l'état de gel, ayant une structure déterminée et une charge électronégative bien prononcée.

VI. Tous ces faits constituent une base expérimentale solide en faveur d'une floculation colloïdale *in vitro*, qui se poursuit *in vivo* et, par l'obstruction du réseau capillaire, produit l'asphyxie avec son cortège habituel des symptômes et des lésions.

VII. En examinant les rapports entre le choc anaphylatoxique et l'intoxication par l'injection intraveineuse première des substances différentes, telles que les sérums homologues, hétérologues, les toxines, les venins, les extraits d'organes, la peptone, les colloïdes et l'anaphylaxie, il apparaît clairement que non seulement la symptomatologie et les lésions anatomo-pathologiques sont identiques dans tous ces cas, mais aussi que toutes ces réactions s'accomplissent indépendamment de leur nature chimique, bref, ce sont des réactions colloïdales. C'est pourquoi on propose de les appeler le *choc par contact*.

VIII. Toutefois, si le choc anaphylatoxique, l'anaphylaxie *in vitro* de Richet et l'intoxication par injection intraveineuse première se produisent *immédiatement*, les phénomènes anaphylactiques, question des doses mise à part, nécessitent un temps d'incubation plus ou moins long. La difficulté d'explication de ce temps d'incubation persiste indifféremment que l'on se place sur le terrain de la théorie physique, chimique ou fermentative. Et quoique l'anaphylaxie et les autres modes d'intoxication offrent des analogies frappantes et leur mécanisme semble être identique, les causes ou les facteurs en jeu sont certainement différents.

IX. C'est pourquoi on peut supposer que les phénomènes anaphylactiques s'accomplissent, non seulement entre les humeurs de l'organisme vivant, mais entre les cellules. Alors les forces de diffusion et de l'osmose y interviendraient et la lenteur de ces réactions expliquerait le temps d'incubation, cet apanage de l'anaphylaxie.

X. Ainsi tous les phénomènes, nécessitant l'introduction dans l'organisme d'un colloïde étranger, constitueraient le *choc par contact* et, suivant la prédominance des forces physiques en jeu et le lieu de leur accomplissement, formeraient trois modes distincts quant à la cause, mais identiques quant à leur mécanisme. Ce mécanisme, toujours le

même, réside dans la rupture d'équilibre micellaire, floculation micellaire, embolie et l'asphyxie.

Si les agents producteurs du choc sont des colloïdes à l'état de sol et nécessitent un temps d'incubation, c'est l'aspect du choc anaphylactique qu'on pourra appeler le *choc cellulaire*.

Si les agents sont des colloïdes électronégatifs à l'état de gel, le temps d'incubation n'est plus nécessaire, c'est la forme d'anaphylaxie *in vitro* qu'on pourra nommer le *choc humoro-cellulaire*.

Si, finalement, le choc s'est produit par l'introduction dans l'organisme de n'importe quelle substance colloïdale qui, en raison de la quantité injectée, rompt l'équilibre micellaire dans le sens d'une floculation ou d'une lyse, c'est le groupe des chocs par injections directes qu'on baptisera le *choc humoral*.

V. — BIBLIOGRAPHIE

1. CH. RICHET. *L'anaphylaxie*. Paris, 1912. Alcan. 2^e édition. — NOY et DE KRUIF. Anaphylatoxin and Anaphylaxis. *Journal of Infection Diseases*, 1917, vol. 20. — E. PESCI. *Forme anafallattiche*. Torino, 1916. — H. BESREDKA. *Anaphylaxie et Antianaphylaxie*. Paris, 1917. Masson. — DOERR in KOLLE-WASSERMANN. *Handb. der pathog. Microorgan.*, 1913, vol. 2, p. 1440. — FRIEDBERGER. Die anaphylaxie, in *Spezielle Pathologie und Therapie von KRAUS und BRUGSCH*, Berlin, 1917, vol. 2. — 2. CH. RICHET. *Soc. biol.*, 1909, vol. 1, p. 1005. — 3. FRIEDBERGER. *Berlin. Klin. Woch.*, 1910, N° 32. — 4. SCHMIDT-MÜHLHEIM. *Arch. f. Anat. und Physiol.*, 1880, p. 55. — 5. G. FANO. *Ibid.*, 1882, p. 277. — DELEZENNE. *Arch. de Physiol.*, 1896-1898. — 6. VAUGHAN. *Journal of Infect Diseases*, 1907, p. 504. — DE WAELE. *Bull. de l'Ac. Royale de Méd. de Belgique*, 1907, p. 715. — BIEDL et KRAUS. *Wiener Klin. Woch.*, 1909, p. 365. — 7. KIRSCHFELDER. *Journal experim. Med.*, 1910, p. 586. — 8. DELEZENNE. *Soc. Biol.*, 1899, p. 516. — ZULZER. *Thérapie de Gegenwart*, 1911. — 9. LANDOIS. *Die Transfusion des Blutes*. Leipzig, 1878. — 10. CAMUS et GLEY. *Arch. internat. de Pharmacodynamie*, 1898, vol. 5, p. 261; — *C. R. Ac. des Sc.*, 1905, vol. 140, p. 1717. — 11. STUJINSKI. *Centrabl. f. Physiol.*, 1909, vol. 23, p. 753. — 12. SLATINEANU et CIUCA. *Soc. Biol.*, 1915, vol. 74, p. 631. — MITA et ITO. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch.*, 1915, vol. 17, p. 586. — 13. F. WIDAL. 15^e Congrès de méd. de Paris, 1912; — *Semaine médicale*, 1912, p. 513. — 14. DOERR. *Z. f. Immunitäts for.*, 1910, vol. 2, p. 117. — 15. CALMETTE. *Soc. Biol.*, 1894. — PHISALIX et BERTRAND. *Arch. de Physiol.*, 1894. — 16. MOSSO. *Arch. ital. de Biol.*, 1888 et 1889. — 17. GLEY et CAMUS. *Rech. sur les ichthyotoxines*, Paris, 1912. — 18. W. KOPACZEWSKI. *C. R. Acad. des Sc.*, 1917. Séance du 22 juin; — *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1918, Décembre. — 19. A. BESREDKA. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1913, p. 92. — 20. RITZ et SACHS. *Berlin. Klin. Woch.*, 1911, N° 22. — 21. FRIEDBERGER. *Zeit. f. Immunitäts f.*, 1915, vol. 18, p. 227. — 22. KRAUS und KIRCHBAUM. *Wien. Klin. Woch.*, 1913, 20. — 23. HIRSCHFELDT und KLINGER. *Z. f. Immunitätsf.*, 1914, vol. 20, p. 51, et vol. 21, p. 40. — 24. LOEVITT. *Ibid.*, 1918, vol. 27, p. 407. — 25. SCHMIDT. *Zeit. f. Hygiene*, 1917, vol. 85, p. 89. — 26. NATHAN. *Zeit. f. Immunitätsf.*, 1915, vol. 18, p. 211. — 27. BORDET. *C. R. Soc. Biol.*, 1915, vol. 74 p. 29. — 28. W. KOPACZEWSKI et MUTERMILCH. *Soc. Biol.*, 1914, vol. 76, p. 782. Séance du 9 mai 1914; — *Z. f. Immunitätsf.*, 1914, vol. 20, p. 412, entré le 20 mai 1914. — 29. BORDET. *Ibid.*, 1915, vol. 25, p. 49, entré à la rédaction le 15 juin 1913. — 30. NATHAN. *Ibid.*, 1915, vol. 25, p. 204, entré à la rédaction le 15 juin 1914. — 31. FRIEDBERGER. *Zeit. f. Hygiene*, 1917, vol. 84, p. 556; — 32. *Id. Z. f. Immunitätsf.*, 1914, vol. 20, p. 405; — 33. *Id. Ibid.*, 1918, vol. 27 p. 432. — 34. W. KOPACZEWSKI et MUTERMILCH. *Soc. Biol.*, 1914, vol. 77, p. 392; — *Id. Ibid.*, 1914, vol. 77, p. 417. — 35. W. KOPACZEWSKI et M. BEM. *Journal de Physiologie*, 1920. — 36. W. KOPACZEWSKI. *Soc. Biol.*, 1919, vol. 85, p. 893; — 37. *Id. Ibid.*, 1919, vol. 82, p. 856. — 38. BORDET. *Bull. de l'Acad. Royale de méd. de Belgique*, 1919, vol. 29, p. 655. — ACHARD. *Semaine méd.*, 1913, 20. — 39. NOLF. *Archiv-internaz. Fiziol.*, 1910. — PESCI. *Loc. cit.* — 40. W. KOPACZEWSKI et Z. GRUZEWSKA. *C. R.* 1920, vol. 170, p. 135. — 41. RITZ et SACHS. *Zeit. f. Hygiene*, 1918, vol. 86, p. 255. — 42. V. HENRI in ACHALME. *Electronique en Biologie*, Paris, 1915. — 43. CH. RICHET. *C. R.*, 1919. — 44. ACHARD. *Soc. Biol.*, 1912, vol. 73, p. 211. — 45. W. KOPACZEWSKI et A. VAHRAM. *C. R.*, 1919, vol. 169, p. 250. — 46. DELANOÉ. *C. R.*, 1909, vol. 159, p. 1022. — 47. BILLARD. *Soc. Biol.*, 1915, vol. 74, p. 1520. — 48. KRAUS. *Revista del Inst. Bact.*, Buenos-Aires, 1919, 1. — 49. J. PERRIN. *Journal de Ch. Physique*, 1905. — P. GIRARD. *Ibid.*, 1920. — 50. F. WIDAL et collab. *Sem. méd.* 24 décembre 1913.

